

отверждения поли-N-метилаллил-5-винилтетразола N-оксидом// Ползуновский вестник. 2004.– №1.– С.278-282.

5. Белоусов А.М. Орлова Н.А. влияние различных факторов на процесс отверждения энергоемких материалов на стадии их отверждения //Альтернативная энергетика и экология, 2005.– №6(26).– С.44-52.

6. Цуцуран В.И., Петрухин Н.В., Гусев С.А. Военно-технический анализ состояния и перспективы развития ракетных топлив. М.: МО РФ, 1999.– 332 с.

7. Островский В.А., Колдобский Г.И. //Росс. хим. журнал, 1997. – Т.63., №2-4.– С. 84-98.

8. Ди-N-оксид-1,3-динитрил-2,4,6-триэтилбензол. ТУ 2471-307-05121441-98, СКБ «Технолог» г. Санкт-Петербург.

9. Белоусов А.М., Лочканова Н.А., Петрова Г.Я., Калмыков П.И. //Труды 2-ой Междун. науч.-техн. конфер. Экспериментальные методы в физике структурно-неоднородных конденсированных сред. Барнаул, 2001.– С.23-30.

10.Общая органическая химия. Под ред. Д. Бартон, У.Д. Оллиса– М.: Химия, 1992. – Т.3.– 780 с.

11. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.: МИР, 1976. – 541с.

РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНЫХ СПОСОБОВ СИНТЕЗА 1, 3 – ДИГИДРО – 7 – НИТРО – 5 – ФЕНИЛ – 2Н – 1,4 – БЕНЗОДИАЗЕПИН – 2 – ОНА

В.Н. Аникеев, Ю.Н. Жуков, А.А. Лобанова

Разработаны высокоэффективные способы синтеза 1,3 – дигидро – 7 – нитро – 5 – фенил – 2Н – 1,4 – бензодиазепин – 2 – она взаимодействием гексометилентетрамина на 2 – (2 – хлорацетамидо) – 5 – нитробензофеноном. А также конденсацией этилендиамина с 2 – хлор – 5 – нитробензофеноном с последующим окислением полученного продукта до 1,3 – дигидро – 7 – нитро – 5 – фенил – 2Н – 1,4 – бензодиазепин – 2 – она.

ВВЕДЕНИЕ

1,3 – дигидро – 7 – нитро – 5 – фенил – 2Н – 1,4 – бензодиазепин – 2 – он (нитразепам) относится к лекарственным препаратам. Он входит в список жизненно важных лекарственных средств, поэтому усовершенствование способов получения субстанции нитразепама и повышение экономической целесообразности его производства является важной задачей.

ЭКСПЕРЕМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за протеканием реакций и качество полупродуктов контролировали методом ТСХ на пластинках "Merck" в системе бензол - метилэтилкетон, 2:1, проявление УФ-светом; и методом ВЭЖХ на хроматографе «Милихром», колонка с обращенной фазой «Сепарон C₁₈», подвижная фаза: метанол/вода=70/30, детектирование в УФ-свете при длине волны 220 нм, а также, потенциометрическим титрованием. **1,3-Дигидро-7-нитро-5-фенил-2Н-1,4-**

бензодиазепин-2-он (I). В колбу, снабженную механической мешалкой, заливают 200 мл этилового спирта, засыпают 10г хлористого

аммония, 20г гексаметилентетрамина. При перемешивании массу нагревают до 70 - 72°С и загружают 20 г 2-(2-хлорацетамидо)-5-нитробензофенона. Поднимают температуру до 78 – 80°С и дают выдержку 3 ч. Затем массу охлаждают до 15 – 18 °С и дозируют 35 мл серной кислоты с концентрацией 95 – 96 %, поддерживая температуру не выше 25 °С. Через 0,5 ч сульфатную соль нитразепама отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и выгружают.

В колбу с механической мешалкой заливают 300 мл воды, загружают полученный осадок и при интенсивном перемешивании нейтрализуют раствором NaOH до pH 7 – 7,5. Полученный нитразепам фильтруют и сушат. Выход составляет 15,18 г (86%). Т.пл. 226-228,5 °С.

Контроль содержания примесей по ТСХ показывает отсутствие 4-имидазолидонов X, XI и других примесей.

2,3-Дигидро-7-нитро-5-фенил-1 Н-1,4-бензодиазепин (XIII). В колбу с мешалкой заливают 100 мл (1,307 моль) этилендиамина, массу нагревают до 70 °С и отключают нагрев.

При интенсивном перемешивании дозируют 25 г (0,0955 моль) 2-хлор-5-нитробензофенона в течение 1 ч, поддерживают температуру 70 – 75 °С. По окончании дозировки дают выдержку 3 ч при температуре 78 – 80 °С. Затем к реакционной массе приливают 200 мл воды, нагретой до температуры 78 – 80 °С и выдерживают смесь в течение 1 ч, затем реакционную массу охлаждают до 10 – 15 °С, продукт фильтруют, промывают водой, сушат. Выход соединения XIII 25,03 г (98%); т.пл. 210-212 °С. По результатам потенциометрического титрования содержание основного вещества не ниже 99,5 %.

1,3-Дигидро-7-нитро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он (I). В колбу с мешалкой заливают 20 мл (0,272 моль) ацетона, при перемешивании и охлаждении приливают 1,7 мл (31,8 моль) концентрированной серной кислоты. Затем дозируют 1 г (3,7 моль) 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепина и насыщенный раствор бихромата натрия, приготовленный из 1 г (3,8 моль) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в 0,6 мл воды, при температуре не выше 20 °С. По окончании дозировки реакционную массу выдерживают в течение 1 ч при перемешивании и температуре не более 20 °С, затем отфильтровывают выпавший осадок. Отфильтрованный осадок загружают в колбу и смешивают с 20 мл воды, затем нейтрализуют раствором щелочи до pH 3 – 3,5. Продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход полученного нитразепама 0,978 г (93 %), т.пл. 226 – 230 °С.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нитразепам (I) относится к лекарственным препаратам класса 1,4-бензодиазепинов. В литературе описаны многочисленные способы получения нитразепама [1 – 4], но все эти способы дают сравнительно низкие выходы продукта, что затрудняет его очистку [5].

Одним из достаточно широко обсуждаемых методов синтеза бензодиазепинового цикла является реакция 2-(2-галогидоацетида) бензофенонов с гексаметилентетрамином (гексамином). Так в работе [6] авторы описывают способ синтеза 1,4-бензодиазепинов, в том числе и нитразепама, с использованием гексамина. При рассмотрении механизма реакции авторы ссылаются на то, что гексамин с алкилгалогенидами дает комплексные соли как промежуточные продукты. Эти комплексные соли изучались в соединениях с галогенуксусной кислотой [7-9]; соли при распаде дают альдегиды или амины в зависимости от условий реакции [10,

11]. Авторы статьи [6] приводят следующую схему реакции (схема 1) и ссылаются на то, что соль (II) является нестабильным соединением, выделить ее они не смогли, когда вели реакцию в среде этанола.

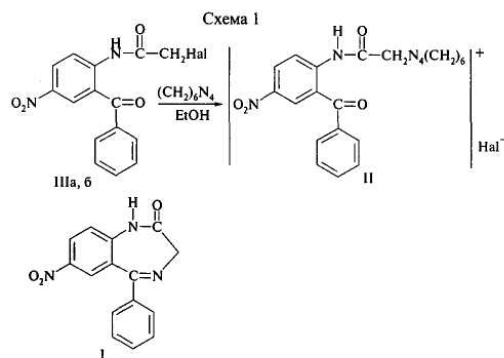


Схема 1

Но когда этанол заменили на хлороформ, соль II была выделена; она содержала 80 – 90 % основного вещества и 10 – 20 % нитразепама.

Авторы более поздней статьи [12], на примере синтеза бромазепама (V) предлагают другой механизм реакции (схема 2):

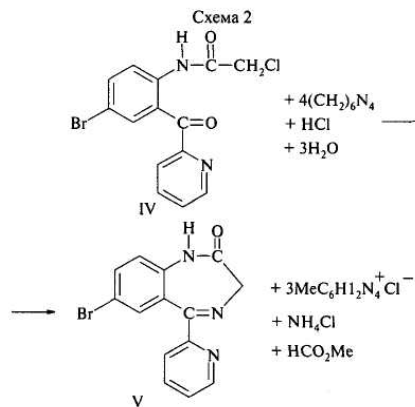


Схема 2

Среди продуктов реакции были обнаружены метилформиат и гексаминметохлорид. Также авторы приводят три основных побочных продукта (VI – VIII), полученных в ходе синтеза (схема 3).

Авторы [13] приводят механизм реакции 2-(2-галоацетида) бензофенона с гексамином (схема 4), который существенно отличается от варианта [6], изображенного на схеме 1. Продукты X и XI нами были синтезированы и выделены для всех перечисленных замес-

**РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНЫХ СПОСОБОВ СИНТЕЗА
1, 3 – ДИГИДРО – 7 – НИТРО – 5 – ФЕНИЛ – 2Н – 1,4 – БЕНЗОДИАЗЕПИН – 2 – ОНА**

тителей, затем из них были получены соответствующие 1,4-бензодиазепины.

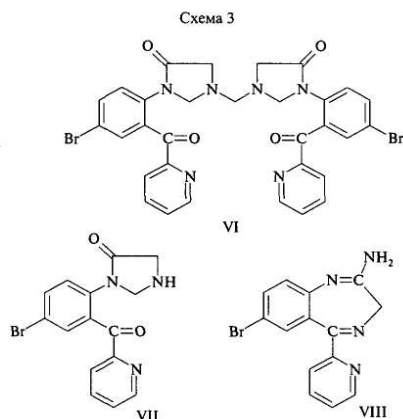
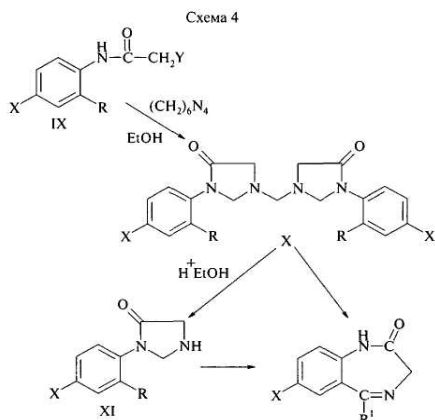


Схема 3



где: X = Cl, NO₂, Br; Y = Cl, Br; R = PhCO, o-ClPhCO, o-PyCO; R¹ = Ph, o-ClPh, o-Py

Схема 4

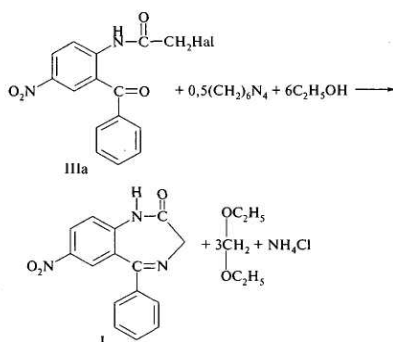


Схема 5

При подробном изучении синтеза нитразепама с использованием гексамина оказалось, что для протекания процесса в нужном направлении без накопления продуктов X и XI (X = NO₂), необходимо поддерживать следующие молярные соотношения компонентов:

2-(2-хлорацетида)-5-нитробензофенон - гексамин - этиловый спирт-NH₄Cl, 1,0:(1,5 – 2,5):(16,0 – 54,0): (1,5 – 3,0). Авторы предполагают, что при таких молярных соотношениях компонентов реакция может идти по уравнению, приведенному ниже.

Этиловый спирт не является инертным растворителем — он связывает образующиеся в процессе распада гексамина метиленовые фрагменты, с образованием диэтоксиметана. Неожиданным оказался тот факт, что замена этилового спирта на другие растворители (метиловый спирт, ацетонитрил, диоксан) приводит к образованию соединения XI (X = NO₂), а не нитразепама.

Хлористый аммоний в процессе реакции, которая протекает в течение 3 ч при температуре кипения реакционной массы, разлагается на NH₃ и HCl. Следует отметить, что уменьшение количества аммонийной соли приводит к образованию соединения X и на этом реакция заканчивается. Последующее добавление NH₄Cl не приводит к образованию нитразепама, даже после 7-дневного кипячения. Данные по влиянию молярных соотношений реагентов на выход нитразепама приведены в таблице 1 и 2.

Таблица 1

Влияние молярного соотношения хлористый аммоний – 2-(2-хлорацетида)-5-нитробензо (IIIa) на выход нитразепама

NH ₄ Cl:IIIa	Выход нитразепама, %
1,0	10
1,5	67
2,2	74
3,0	86
3,5*	80

Примечание. * До конца реакции присутствует нерастворившийся хлористый аммоний

Таблица 2

Влияние молярного соотношения гексамин – 2-(2-хлорацетида)-5-нитробензофенон на выход нитразепама

гексамин:IIIa	Выход нитразепама, %
1,0*	30
1,5	70
2,0	78
2,3	86
2,5	80
3,0**	70

Примечание. * Много примесей, ** До конца реакции присутствует нерастворившийся гексамин

Таким образом, нам удалось подобрать условия синтеза нитразепама взаимодействием 2-(2-хлорацетида)-5-нитробензофенона (IIIa) с гексamiном в эти-

ловом спирте с добавлением NH_4Cl и получить продукт с выходом 86 % и высокого качества. Содержание основного вещества не менее 99%.

Широкий поиск способов синтеза нитразепама [14-17] не привел к достаточно простому, удобному варианту, который мог бы быть рекомендован для производства. Основные препятствия: высокие температуры при проведении реакции ($160-190^\circ\text{C}$), использование дорогостоящих и высокотоксичных реактивов (фталимидацетилхлорид, пиридин), наличие большого количества примесей в готовом продукте. Перед авторами была поставлена задача разработать высокоэффективный способ, пригодный для промышленного получения нитразепама. Мы изучили возможность синтеза нитразепама из достаточно дешевого 2-хлор-5-нитробензофенона (XII) и этилендиамина. Полученный бензодиазепин (XIII) окисляли до требуемого бензодиазепинона [18,19]. Положительное решение поставленной задачи было найдено благодаря проведению реакции 2-хлор-5-нитробензофенона (XII) с этилендиамин в среде изопропилового спирта при температуре $70-75^\circ\text{C}$ с последующим разбавлением реакционной массы водой при температуре $75-80^\circ\text{C}$. Оптимизация мольных соотношений позволила достичь 98% выхода основного продукта при следующих мольных соотношениях реагентов: 2-хлор-5-нитробензофенон : изопропиловый спирт : этилендиамин — 1 : 13,7 : 4. Следует отметить, что здесь важную роль играет не только соотношение основных реагентов, но и растворитель (изопропиловый спирт).

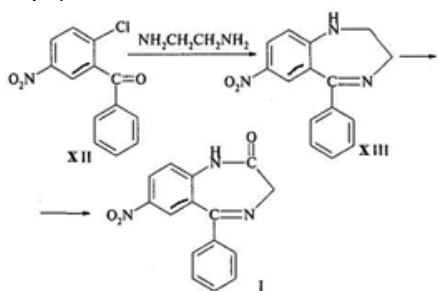


Схема 6

Отработка процесса окисления 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепина (XIII) позволила выбрать доступные и умеренно токсичные растворители, а в качестве окислителя бихромат натрия. Для более полного протекания реакции окисления предпочтительнее следующее мольное соотношение реагентов: 2,3-

дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин - бихромат натрия - серная кислота - ацетон (ацетонитрил) 1:(0,92 — 1,02):(7,5 — 8,5):(72 — 76). Выход нитразепама составил 93-95 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нам удалось решить поставленную задачу по разработке достаточно дешевого и эффективного способа синтеза субстанции нитразепама. Способ имеет минимальное количество стадий, очень высокие выходы на каждой из стадий и высокое качество получаемого продукта. Выход целевого продукта составляет 93 % в расчете на 2-хлор-5-нитробензофенон (XII), что значительно выше, чем при получении описанными ранее способами. Синтез нитразепама не требует высоких температур и в нем используются доступные растворители. Данный способ был реализован на ФГУП "Бийский олеумный завод" по заказу химфармзавода "Органика" г. Новокузнецк.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sternbach L.H., Reeder E. // J. Org. Chem., 26, 1111, 1961.
2. Stembach L.H., Fryer R.J., Metlesics W.J. // Org. Chem., 27, 3788, 1962.
3. Bell S.C., Subkovski T.S., Gochman C., Childress S.J. // J. Org. Chem., 27, 562, 1962.
4. Archer G.A., Sternbach L.H., Chem. Rev., 68, 747, 1968.
5. Glasnik Pat., Belgrad, 2, 126, 1964.
6. Blazevic N., Kajfez F., Het J. Chem., 1173, 1970.
7. Hillmann G., Hillmann A., Physiol Z. Chem., 283, 71, 1948.
8. Manich G., Harm F.L., Бек, 44, 1542, 1911.
9. Hahn F.L., Walter H., Бек, 54, 1538, 1921.
10. Jacobs W.A., Heidlberger N., Biol J. Chem., 31, 103, 1915.
11. Angyal S.J., Rassach R.C., Chem J. Soc, 2700, 1949.
12. Clarke G.M., Lee J.B., Swinbourne F.J., Williamson B., J. Chem. Res., 399, 1980.
13. Hannoun M., Zinic M., Kolbah D., Blazevic N., Kajfez F., J. Het. Chem., 963, 1981.
14. Патент СССР 550980, Бюл. изобрет., № 10, 1977.
15. Патент Бельгии № 648149, Chem. Abstr., 63, P14890a, 1965.
16. Stembach L.H., Reeder A., Areher G.A., // J. Org. Chem., 28, 3013-3016, 1963.
17. Патент США 3222359, Chem. Abstr., 64, 5121, 1966.
18. Freer R.I., Areher G.A., Brust B. // J. Org. Chem., 30, 1308-1310, 1965.
19. Патент США 3247187; РЖ Химия, 10Н437П, 1968.